LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

⑥ Iné	✔ **Activelle tbl flm 1x28 (dávkovač kalendár.PP)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 10:14:24**
Interné číslo záznamu:	**1639**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0215/05-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**46645**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FA - Gestagény a estrogény, fixné kombinácie**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**08/2005**
Cena orientačne [€]:	

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/01342-Z1A

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

Activelle 1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety

2. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje:

Estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu) a noretisterónacetát 0,5 mg.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalené tablety.

Biele filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 6 mm. Na jednej strane tabliet je vyryté NOVO 288 a na druhej býk Apis.

4. **KLINICKÉ ÚDAJE**

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) pri príznakoch vznikajúcich z nedostatku estrogénu u žien v menopauze, ktoré sú viac ako 1 rok po poslednej menštruácii.

Na prevenciu osteoporózy u postmenopauzálnych žien so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr, ktoré netolerujú, alebo sú pre ne kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Nie sú dostatočné skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Activelle je určený na kontinuálnu kombinovanú HSL žien s intaktnou maternicou.

Podáva sa perorálne jedna tableta denne bez prerušenia, najlepšie vždy v rovnakom čase každý deň.

Na začatie a pokračovanie v liečbe postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka pre najkratšie trvanie liečby (pozri tiež časť 4.4).

Prechod na vyššiu dávku kombinovaného lieku by mal byť indikovaný len v prípade, ak sa ani po 3 mesiacoch liečby nedostaví zmiernenie príznakov.

Ženy bez menštruácie, ktoré neužívajú HSL, alebo ženy, prechádzajúce z inej kontinuálnej kombinovanej HSL, môžu začať liečbu liekom Activelle v ľubovoľnom vhodnom dni. Ženy prechádzajúce zo sekvenčného režimu HSL, majú začať liečbu hneď po vysadení lieku a po skončení krvácania.

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, má ju užiť hneď ako to bude možné, do nasledujúcich 12 hodín. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, tableta sa má zlikvidovať. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia.

- **Kontraindikácie**

– Známa, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka

– Známe, prekonané alebo suspektné estrogén-dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria)

– Nediagnostikované krvácanie z pošvy

– Neliečená hyperplázia endometria

– Predchádzajúce alebo aktívne žilové tromboembolické ochorenie (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)

– Známe trombofilné poruchy (napr. deficiencia proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4)

– Aktívne alebo predchádzajúce arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína, infarkt myokardu)

– Akútne alebo ochorenie pečene v anamnéze, alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a pečeňové testy sa nevrátili na normálne hodnoty

– Známa precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok

– Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych symptómov HSL sa má začať len v prípade, že príznaky majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos, a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokým prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy týkajúce sa rizika spojeného s HSL pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom k nízkej úrovni absolútneho rizika u mladších žien, však pomer prínosov a rizík pre tieto ženy, môže byť priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/kontrolné vyšetrenia

Pred začatím alebo obnovením HSL sa musí získať úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie je prispôsobené jednotlivej pacientke. Žena má byť poučená, že všetky zistené zmeny na prsníkoch musí oznámiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri dolu „Rakovina prsníka”). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód napr. mamografie sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skríningovou praxou a majú byť prispôsobené klinickým potrebám jednotlivej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú zvýšený dohľad

Ak je prítomný ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, príp. sa objavil a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva, alebo počas predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientky sa musia veľmi pozorne sledovať. Je potrebné vziať do úvahy, že tieto stavy sa môžu opakovať, alebo zhoršiť počas liečby liekom Activelle:

– Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza

– Rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)

– Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka

– Hypertenzia

– Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)

– Diabetes mellitus s vaskulárnym postihnutím alebo bez neho

– Žlčové kamene

– Migréna alebo (silná) bolesť hlavy

– Systémový lupus erythematosus

– Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)

– Epilepsia

– Astma

– Otoskleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

– Žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií

– Významné zvýšenie krvného tlaku

– Nový výskyt bolesti hlavy migrenózneho typu

– Tehotenstvo.

Hyperplázia endometria a karcinóm

U žien s intaktnou maternicou riziko hyperplázie endometria a karcinónu je zvýšené, keď sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. Hlásené zvýšené riziko rakoviny endometria u žien užívajúcich samotné estrogény sa pohybuje od 2- až do 12-násobku v porovnaní so ženami neužívajúcimi estrogény, v závislosti na dĺžke liečby a dávke estrogénov (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvávať zvýšené riziko po dobu viac ako 10 rokov.

Pridanie progestagénu cyklicky po dobu najmenej 12 dní na mesiac/28 dní cyklu alebo kontinuálna kombinovaná estrogén-progestagénová liečba žien, ktoré nie sú po hysterektómii, zabraňuje tomuto zvýšenému riziku spojeného s HSL samotnými estrogénmi.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť náhle krvácanie a špinenie. Ak náhle krvácanie alebo špinenie pokračuje po prvých mesiacoch liečby, objaví sa po určitom čase počas liečby, prípadne pretrváva po prerušení liečby, príčina krvácania musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice na vylúčenie malignity endometria.

Rakovina prsníka

Celkové dôkazy naznačujú, že zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú HSL, prípadne tiež HSL so samotnými estrogénmi, je závislé od doby užívania HSL.

Randomizované placebom - kontrolované štúdie „Women's Health Initiative study" (WHI), a epidemiologické štúdie zhodne poukazujú na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú HSL, ktoré sa prejaví asi po 3 rokoch (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale návrat k normálnym hodnotám nastane po niekoľkých (najviac 5) rokov od ukončenia liečby.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-progestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidiemologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI), naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilová tromboembólia

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL, ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhšiu imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2),

graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Nie je zhoda v názore o možnej úlohe varikóznych žíl pri VTE.

Rovnako ako u všetkých pacientov po operácii je potrebné uvažovať o profylaktických opatreniach na prevenciu vzniku VTE po operáciách. Ak je pravdepodobná dlhšia imobilizácia po elektívnej chirurgii, odporúča sa dočasné prerušenie HSL 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa má znova začať až po úplnej mobilizácii pacientky.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale s anamnézou u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, môže sa uvažovať o skríningu po starostlivom zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilných defektov je identifikovaná skríningom).

Ak je identifikovaný trombofilný defekt, ktorý sa vylučuje s trombózou u rodinných príslušníkov, alebo je „závažný“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré sú už na chronickej antikoagulačnej liečbe vyžadujú starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liečba sa má ukončiť. Pacientky treba informovať, aby navštívili svojho lekára ihneď, ako zbadajú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivé opuchy nohy, náhla bolesť na hrudi, dýchavičnosť).

Ischemická choroba srdca (ICHS)

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ochorením ICHS alebo bez ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-progestanénovú, alebo len estrogénovú HSL.

Relatívne riziko vzniku ICHS počas užívania kombinovanej estrogén-progestagénovej HSL je mierne zvýšené. Pretože základné absolútne riziko ICHS je výrazne závislé od veku, počet ďalších prípadov ICHS kvôli užívaniu estrogén-progestagénov je veľmi nízky u zdravých žien blízko menopauzy, ale bude rásť s pribúdajúcim vekom.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom, alebo časom od menopauzy. Avšak, pretože základné riziko mozgovej príhody je výrazne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín a preto je potrebné pacientky so srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou pozorne sledovať.

Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou sa majú pozorne sledovať počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov v plazme, čo vedie k pankreatitíde, ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroid (TBG), spôsobujúceho zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako bielkovina viažuca jód (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľnej T4 a voľnej T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené, napr. globulín viažuci kortikoid (CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa – 1– antitrypsín a ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú údaje z WHI štúdie o zvýšení rizika možnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálne kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.

Activelle obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov a progestagénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že stimulujú enzýmy metabolizujúce lieky, konkrétne enzýmy cytochrómu P 450 , ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné látky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný *(Hypericum perforatum)* môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestagénov.

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a progestagénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v profile maternicového krvácania.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu pečeňových mikrozomálnych lieky metabolizujúcich enzýmov napr. ketokonazol, môžu zvyšovať cirkulujúce hladiny účinných látok lieku Activelle.

Súbežné podávanie cyklosporínu a lieku Activelle môže spôsobiť zvýšenú hladinu cyklosporínu, kreatínínu a transamináz v krvi, kvôli zníženému metabolizmu cyklosporínu v pečeni.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Activelle je kontraindikovaný počas gravidity.

Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom Activelle, liečba musí byť okamžite ukončená.

Klinické údaje z limitovaného počtu tehotenstiev, keď došlo k expozícii plodu, naznačujú škodlivé účinky noretisterónu na plod. Ak sa použili vyššie dávky ako sú normálne používané v OC a HSL, bola pozorovaná maskulinizácia plodu ženského pohlavia.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúcich neúmyselné vystavenie plodu kombináciam estrogénov a progestagénov nedokázali ich teratogenný ani embryotoxický vplyv.

Laktácia

Activelle je kontraindikovaný počas laktácie.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známy vplyv lieku Activelle na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúsenosti

V klinických štúdiách s liekom Activelle najčastejšie popisovanými nežiaducimi účinkami u približne 10% až 20% pacientok boli krvácanie z pošvy a bolestivosť/citlivosť prsníkov. Krvácanie z pošvy sa objavuje obvykle v prvých mesiacoch liečby. Bolesť prsníkov sa obvykle stratí po niekoľkých mesiacoch liečby.

Všetky nežiaduce účinky zistené v randomizovaných klinických štúdiách boli pozorované s vyššou frekvenciou u pacientok liečených liekom Activelle v porovnaní s placebom, a ktoré podľa všeobecného názoru možno súvisia s liečbou, sú uvedené nižšie.

Triedy orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100; < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000; < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000; < 1/1 000**
Infekcie a nákazy		Genitálna kandidóza alebo vaginitída, pozri tiež ”Poruchy reprodukčného systému a prsníkov”		
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť, pozri tiež ”Poruchy kože a podkožného tkaniva”	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zadržiavanie tekutín, pozri tiež „Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania”		
Psychické poruchy		Depresia alebo zhoršenie depresie	Nervozita	

Triedy orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100;< 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000; < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000; < 1/1 000**
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, migréna alebo zhoršenie migrény		
Cievne poruchy			Tromboflebitída povrchová	Hlboká žilová tromboembólia Pľúcna embólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea	Bolesť brucha, distenzia brucha alebo diskomfort. Plynatosť alebo nadúvanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Alopécia, nadmerné ochlpenie alebo akné Svrbenie alebo žihľavka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta	Kŕče v nohách	

Triedy orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100;< 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000; < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000; < 1/1 000**
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť prsníkov alebo citlivosť prsníkov Vaginálna hemorágia	Edém prsníkov alebo zväčšenie prsníkov Zhoršenie fibroidov maternice alebo znovuobjavenie sa fibroidov maternice alebo fibroidy maternice		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Periférny edém	Neúčinnosť lieku	
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti		

Post-marketingové skúsenosti

Okrem hore spomenutých nežiaducich reakcií na liek, tie, ktoré sú uvedené nižšie, boli zaznamenané spontánne a podľa všeobecného názoru môžu byť spojené s liečbou liekom Activelle. Výskyt hlásení týchto spontánnych nežiaducich reakcií je veľmi zriedkavý (< 1/10 000, neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)) Post-marketingové skúsenosti sú ovplyvnené nedostatkom hlásení s ohľadom na triviálne a dobre známe nežiaduce reakcie lieku. Uvádzaná frekvencia má byť interpretovaná z tohto pohľadu:

– Nezhubné a zhubné nádory (vrátane cýst a polypov): rakovina endometria

– Poruchy imunitného systému: generalizované hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktická reakcia/šok)

– Psychické poruchy: nespavosť, úzkosť, znížené libido, zvýšené libido

– Poruchy nervového systému: závraty, mozgová príhoda

– Ochorenia oka: poruchy zraku

– Srdcové poruchy: infarkt myokardu

– Cievne poruchy: zhoršenie hypertenzie

– Poruchy gastrointestiálneho traktu: poruchy trávenia, vracanie

– Poruchy pečene a žlčových ciest: choroby žlčníka, cholelitiáza, zhoršenie cholelitiázy, znovuobjavenie sa cholelitiázy

– Poruchy kože a podkožného tkaniva: seborea, vyrážka, angioneurotický edém

– Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: hyperplázia endometria, vulvovaginálne svrbenie

– Abnormálne laboratórne vyšetrenia a funkčné vyšetrenia: zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku.

Iné nežiaduce reakcie, ktoré boli popísané v súvislosti s estrogén/progestagénovou liečbou:

– Kožné a podkožné poruchy: alopécia, chloazma, multiformný erytém, uzlovitý erytém, cievna purpura

– Pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4).

Riziko vzniku rakoviny prsníka

Až 2-násobne zvýšené riziko diagnostikovania rakoviny prsníka je hlásené u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú liečbu počas viac ako 5 rokov.

Zvýšené riziko u žien užívajúcich samotné estrogény je podstatne nižšie, ako u užívateliek estrogén-progestagénovej kombinácie.

Úroveň rizika je závislá od dĺžky doby užívania (pozri časť 4.4).

Výsledky najväčšej randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie (WHI štúdia) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS) sú uvedené dolu:

Million Women Study – Odhadované dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1000 žien, ktoré nikdy neužívali HSLpo 5-rokoch*	Pomer rizika**	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
Samotné estrogény HSL			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Kombinácia estrogén-progestagén			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)

* Prevzaté zo základnej hodnoty incidencie v rozvinutých krajinách.

** Celkový pomer rizika. Pomer rizika nebude konštantný, ale bude rásť s dobou užívania.

Poznámka: Vzhľadom k tomu sa incidencia rakoviny prsníka mení podľa jednotlivých krajín EU, počet ďalších prípadov rakoviny prsníka sa bude meniť proporcionálne.

US WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
CEE samotné estrogény			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrogén-progestagén**			

50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	4 (0-9)

* WHI štúdia so ženami bez maternice, ktoré nevykazujú zvýšené riziko rakoviny prsníka.

** Keď bola analýza obmedzená na ženy, ktoré neužívali HSL pred štúdiou, nezistilo sa zjavne zvýšené riziko počas prvých 5 rokov liečby. Po 5 rokoch bolo riziko vyššie ako u žien, ktoré neužívali HSL.

Riziko rakoviny endometria

Riziko rakoviny endometria je asi 5 na každých 1000 žien s maternicou, ktoré neužívajú HSL.

U žien s maternicou sa užívanie HSL so samotnými estrogénmi neodporúča, pretože to zvyšuje riziko rakoviny endometria (pozri časť 4.4).

V závislosti od dĺžky užívania samotných estrogénov a dávke estrogénov, nárast rizika rakoviny endometria sa v epidemiologických štúdiach menil v rozsahu od 5 do 55 ďalších prípadov diagnostikovaných na každých 1000 žien vo veku 50 až 65 rokov.

Pridanie progestagénu k liečbe samotnými estrogénmi počas najmenej 12 dní cyklu môže zabrániť tomuto zvýšenému riziku. V štúdii Million Women Study užívanie kombinovanej (sekvenčnej alebo kontinuálnej) HSL počas 5 rokov, nezvýšilo riziko rakoviny endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariálny karcinóm

Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu HSL sa spája s mierne zvýšeným rizikom, že sa diagnostikuje ovariálny karcinóm (pozri časť 4.4).

Pri metaanalýze z 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko výskytu ovariálneho karcinómu u žien, ktoré v súčasnosti užívajú HSL, v porovnaní so ženami, ktoré HSL nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % IS 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré užívajú HSL počas piatich rokov, pripadá na 2 000 žien približne jeden prípad naviac. Približne u dvoch žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm.

Riziko žilovej tromboembólie

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika výskytu žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová tromboembólia alebo pľúcna embólia. Výskyt

takýchto príhod je pravdepodobnejší v prvých rokoch užívania HSL (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií sú uvedené dolu:

WHI štúdie – Dodatočné riziko vzniku VTE po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	**Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch**	**Pomer rizika a 95% CI**	**Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)**
Perorálne samotné estrogény*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Perorálna kombinácia estrogén-progestagén			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

*Štúdia so ženami bez maternice

Riziko ischemickej choroby srdca

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca je mierne vyššie u žien vo veku nad 60 rokov, ktoré užívali kombinovanú HSL estrogén-progestagén (pozri časť 4.4).

Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody

Pri užívaní samotných estrogénov a estrogén-progestagénová je liečba spojená až 1,5-násobným nárastom relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa nezvýšilo počas užívania HSL.

Toto relatívne riziko nezávisí od veku alebo od dĺžky užívania, ale prvotné riziko je výrazne závislé od veku. Celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude stúpať s vekom (pozri časť 4.4).

WHI Kombinovaná Štúdia – Dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody* po 5 rokoch užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1,000 žien v ramene s placebom po 5 rokoch	Pomer rizika a 95% CI	Ďalšie prípady na 1000 žien, ktoré užívali HSLpo 5-rokoch* (95% CI)
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

* Žiadna diferenciácia medzi ischemickou a hemoragickou cievnou mozgovou príhodou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejaviť nauzeou a vracaním. Liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03FA01.

Mechanizmus účinku

Estradiol: liečivo, syntetický 17β-estradiol, je chemicky a biologicky identický s endogénnym ľudským estradiolom. Tento estrogén nahrádza estrogén, ktorý je v nízkom množstve produkovaný u žien v menopauze a zmierňuje prejavy menopauzy.

Estrogén zabraňuje úbytku kostnej hmoty u žien po menopauze alebo ovarektómii.

Noretisterónacetát: Syntetický progestagén s podobným účinkom ako progesterón, prirodzený ženský pohlavný hormón. Keďže estrogény podporujú rast endometria, neoponované estrogény zvyšujú riziko hyperlázie a rakoviny endometria. Pridanie progestagénu značne znižuje estrogénom indukované riziko hyperplázie endometria u žien, ktorým maternica nebola odstránená.

Farmakodynamické účinky

V klinických skúškach s liekom Activelle pridanie noretisterónacetátu zvyšuje vazomotorické symptómy zmierňujúce vplyv 17β-estradiolu.

K úľave postmenopauzálnych príznakov dochádza počas prvých pár týždňov liečby.

Activelle je určený na kontinuálnu kombinovanú HSL a má na zreteli úplný ústup krvácania súvisiaceho s cyklickou alebo sekvenčnou HSL. Počas 9-12 mesiacoch liečby bolo 90% žien amenoreických (bez krvácania a špinenia). Krvácanie a/alebo špinenie bolo pozorované u 27% žien počas prvých 3 mesiacov liečby a u 10% počas 10-12 mesiacov liečby.

Nedostatok estrogénu v menopauze je spojený s rýchlym úbytkom kostnej hmoty a so zvýšením zmien na kostiach. Účinok estrogénov na hustotu kostnej hmoty je závislý na dávke. Ochrana je účinná tak dlho pokiaľ liečba trvá. Po prerušení HSL sa kostná hmota stráca v podobnej miere ako u neliečených žien.

Údaje z WHI štúdie a meta-analýz štúdií ukazujú, že súčasné užívanie HSL, samotné alebo v kombinácii s progestagénom – podávané prevažne zdravým ženám – znižuje riziko zlomenín bedra, chrbtice a iných osteoporotických zlomenín. HSL môže tiež slúžiť na prevenciu zlomenín u žien s nízkou hustotou kostí a/alebo získanej osteoporózy, ale dôkaz o tom je nedostatočný.

Účinok lieku Activelle na hustotu kostnej hmoty u žien po menopauze bol sledovaný po dobu 2 rokov randomizovanou, dvojito zaslepenou štúdiou, placebom kontrolovanou klinickou štúdiou (n = 327) v jednej štúdii, vrátane 47 na lieku Activelle a 48 na lieku Kliogest (2 mg estradiol a 1 mg noretisterónacetát); a n = 135 v druhom teste, vrátane 46 na lieku Activelle). Každej zo žien bol denne podávaný vápnik v množstve od 500 do 1000 mg. Activelle významne zamedzil strate kostnej hmoty v bedrovej časti chrbtice, bedrovej kosti, vretennej kosti a celej kostry v porovnaní so ženami, ktorým bolo podávané placebo doplnené vápnikom. U žien (1-5 rokov po poslednej menštruácii) bolo percento zmien v porovnaní so základnou hodnotou hustoty kostnej hmoty v bedrovej časti chrbtice, krčka stehnovej kosti a chochola stehennej kosti u pacientok včasných, postmenopauzálnych, liečených po dobu 2 rokov s liekom Activelle bolo 4,8±0,6%, 1,6±0,7% a 4,3±0,7% (priemer ± stredná odchýlka), zatiaľ čo s vyššou dávkou kombinácie 2 mg E_2 a 1 mg NETA (Kliogest) bolo 5,4±0,7%, 2,9±0,8% a 5,0±0,9%. Percento žien, u ktorých sa hustota kostnej hmoty udržala alebo sa zvýšila počas dvojročnej liečby s liekom Activelle a Kliogest bolo 87% a 91% jednotlivo. U žien v menopauze v priemernom veku 58 rokov, u ktorých bol študovaný účinok lieku Activelle počas dvojročného liečenia sa zvýšila hustota kostnej hmoty v bedrovej časti chrbtice o 5,9±0,9%, bedrovej kosti o 4,2±1,0%, vretennej kosti o 2,1±0,6% a celej kostry o 3,7±0,6%.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia 17β-estradiolu

Po perorálnom podávaní 17β-estradiolu v mikronizovanej forme dochádza k jeho rýchlej absorpcii z tráviaceho traktu. Najprv je prvostupňovo metabolizovaný pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi a dosahuje vrchol koncentrácie v plazme približne 35 pg/ml (rozsah 21-52 pg/ml) za 5-8 hodín. Polčas 17β-estradiolu je okolo 12-14 hodín. Viaže sa na SHBG (37%) a na albumín (61%), neviazaný ostane približne v 1-2%.

Biotransformácia a eliminácia 17β-estradiolu

Metabolizmus 17β-estradiolu prebieha prevažne v pečeni a čreve, ale tiež v cieľových orgánoch a zahrňuje aj menej aktívne alebo neaktívne metabolity vrátane estrónu, katecholestrogénov a viacerých síranov estrogénu a glukuronidov. Estrogény sú vylučované žlčou, kde sú hydrolyzované a reabsorbované (enterohepatálny obeh) a eliminované sú hlavne močom v biologicky inaktívnej forme.

Absorpcia a distribúcia noretisterónacetátu

Po perorálnom podávaní noretisterónacetátu je tento rýchlo absorbovaný a transformovaný na noretisterón (NET). Tento je metabolizovaný v prvom stupni pečeňou a ostatnými črevnými orgánmi, dosiahne vrchol koncentrácie v plazme približne 3,9 ng/ml (rozsah 1,4 - 6,8 ng/ml) za 0,5 - 1,5 hodiny. Koncový polčas NET je okolo 8-11 hodín. NET sa viaže na SHBG (36%) a na albumín (61%).

Biotransformácia a eliminácia noretisterónacetátu

Najdôležitejšími metabolitmi sú izoméry 5a- dihydro-NET a tetrahydro-NET, ktoré sú vylučované hlavne močom, ako síranové alebo glukoronidové konjugáty.

Farmakokinetické vlastnosti u starších pacientok neboli sledované.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita estrogénov je nízka. Zreteľné rozdiely v predklinických výsledkoch medzi živočíšnymi druhmi a medzi zvieratami a ľuďmi, mali len ohraničenú prognostickú hodnotu pre aplikáciu estrogénov u ľudí.

U experimentálnych zvierat estradiol alebo estradiolvalerát odhalil embryoletálny vplyv už pri relatívne nízkych dávkach; bola zistená malformácia urogenitálneho traktu a feminizácia plodov mužského pohlavia.

Noretisterón, podobne ako iné progestagény zapríčiňuje virilizáciu plodu ženského pohlavia u potkanov a opíc. Po podávaní vysokých dávok noretisterónu bol pozorovaný jeho embryoletálny účinok.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobité riziko pre ľudí, okrem už spomínaných v iných častiach tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Kukuričný škrob

Kopovidón

Mastenec

Magnéziumstearát

Filmová vrstva:

Hypromelóza

Triacetín

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25°C. Neuchovávajte v chladničke. Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 28 tabliet alebo 3 x 28 tabliet v balení s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou.

Balenie s kalendárne číslovanou kruhovou stupnicou obsahuje 28 tabliet a pozostáva z troch častí:

- • Základ je vyrobený z farebného nepriehľadného polypropylénu.
- • Viečko kruhového tvaru je vyrobené z priehľadného polystyrénu.
- • Stredná kruhová stupnica je vyrobená z farebného nepriehľadného polystyrénu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd

Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0215/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. august 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2016

LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/01342-Z1A

Písomná informácia pre používateľky

Activelle 1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety

Estradiol/noretisterónacetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

– Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

– Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

– Tento liek bol predpísaný vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.

– Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte as na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľky. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Activelle a na čo sa užíva
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Activelle
3. Ako užívať Activelle
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Activelle
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. **Čo je Activelle a na čo sa užíva**

Activelle je kontinuálna kombinovaná Hormonálna Substitučná Liečba (HSL). Obsahuje dva typy ženských hormónov, estradiol a progestagén. Activelle užívajú ženy v postmenopauze, ktoré sú najmenej 1 rok po poslednej prirodzenej menštruácii.

Activelle sa užíva na:

Úľavu od príznakov vyskytujúcich sa po menopauze

Počas menopauzy klesá množstvo estrogénov produkovaných v organizme ženy. To môže spôsobiť príznaky, ako sú horúčosť tváre, krku a hrudníka (“návaly tepla”). Activelle zmierňuje tieto príznaky po menopauze. Activelle vám bude predpísaný iba vtedy, ak vám tieto príznaky výrazne prekážajú v bežnom živote.

Prevencia osteoporózy

U niektorých žien po menopauze sa môže objaviť lámavosť kostí (osteoporóza). Mali by ste sa poradiť s lekárom o všetkých dostupných možnostiach.

Ak máte vysoké riziko zlomenín kvôli osteoporóze a iné lieky nie sú pre vás vhodné, môžete užívať Activelle ako prevenciu proti osteoporóze po menopauze.

Activelle sa predpisuje ženám, ktoré nemajú odstránenú maternicu, a ktoré sú viac ako jeden rok po menopauze.

Sú iba obmedzené skúsenosti s liekom Activelle pri liečbe žien starších ako 65 rokov.

2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Activelle**

Anamnéza a pravidelné prehliadky

Užívanie HSL nesie so sebou isté riziká, ktoré je potrebné vziať do úvahy pri rozhodovaní, či začať liečbu, alebo či pokračovať v liečbe.

Skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (v dôsledku zlyhávania vaječníkov alebo operácie) sú obmedzené. Ak máte predčasnú menopauzu, riziko užívania HSL môže byť iné. Obráťte sa na svojho lekára.

Predtým ako začnete (alebo znovu začnete) s HSL, sa vás lekár opýta na osobnú a rodinnú anamnézu. Lekár môže rozhodnúť o vykonaní lekárskych vyšetrení. To môže zahŕňať vyšetrenie prsníkov a/alebo interné vyšetrenie, ak je to potrebné.

Keď ste začali užívať Activelle, musíte chodiť na pravidelné kontroly k lekárovi (najmenej raz za rok). Pri týchto kontrolách sa opýtajte lekára na prínosy a riziká

pokračovania liečby s liekom Activelle.

Absolvujte pravidelné röntgenové vyšetrenia prsníkov, ako vám odporučil lekár.

Neužívajte Activelle

Ak sa niečo z nižšie uvedeného vzťahuje na vás. Ak nie ste si istá niektorým z nižšie uvedených bodov, **poraďte s so svojím lekárom,** predtým ako začnete užívať Activelle.

Neužívajte Activelle:

- • Ak máte, v minulosti ste mali, alebo je podozrenie, že máte **rakovinu prsníka.**
- • Ak máte, alebo ste v minulosti mali **rakovinu, ktorá je citlivá na estrogény,** ako rakovina sliznice maternice (endometrium), alebo je na ňu podozrenie.
- • Ak máte akékoľvek neobjasnené **krvácanie z pošvy**.
- • Ak máte nadmerne **zhrubnutú sliznicu maternice** (hyperplázia endometria) a nie ste liečená.
- • Ak máte, alebo ste niekedy mali **krvnú zrazeninu v žile** (trombóza), ako napríklad v nohách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia).
- • Ak máte **poruchy krvnej zrážanlivosti** (trombofilné poruchy, také ako nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu).
- • Ak máte, alebo ste predtým mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách, ako **srdcový infarkt, mozgovú príhodu** alebo **srdcovú angínu**.
- • Ak máte, alebo ste niekedy mali **ochorenie pečene** a funkčné testy pečene sa nevrátili na normálne hodnoty.
- • Ak máte **zriedkavý krvný problém nazývaný** „**porfýria”,** ktorý sa prenáša v rodinách (dedičné ochorenie).
- • Ak ste **alergická** (precitlivená) na **estradiol, noretisterónacetát**, alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku Activelle (uvedené v časti 6. “Obsah balenia a ďalšie informácie”).

Ak sa ktorýkoľvek z vyššie uvedených stavov objaví prvýkrát počas užívania lieku Activelle, prestaňte ho užívať a ihneď sa obráťte na lekára.

Upozornenia a opatrenia

Povedzte lekárovi, ak ste niekedy mali niektorý z nasledujúcich problémov, predtým ako začnete s liečbou, pretože sa môžu vrátiť alebo zhoršiť počas liečby liekom Activelle. Ak je to tak, mali by ste častejšie navštíviť lekára, kvôli lekárskym kontrolám:

- • fibroidy vnútri maternice

- • rast sliznice maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast sliznice maternice v minulosti (hyperplázia endometria)
- • zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín (pozri “Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“)
- • zvýšené riziko vzniku rakoviny citlivej na estrogény (ak napr. matka, sestra alebo stará matka, mali rakovinu prsníka)
- • vysoký krvný tlak
- • ochorenie pečene, ako nezhubný nádor pečene
- • diabetes
- • žlčové kamene
- • migréna alebo silné bolesti hlavy
- • ochorenie imunitného systému, čo má účinok na mnoho orgánov v tele (systémový lupus erythematosus (SLE)
- • epilepsia
- • astma
- • ochorenie postihujúce ušný bubienok a sluch (otoskleróza)
- • veľmi vysoká hladina tukov v krvi (triglyceridy)
- • zadržiavanie tekutín v dôsledku problémov so srdcom alebo obličkami
- • intolerancia na laktózu.

Ukončite užívanie lieku Activelle a vyhľadajte ihneď lekára

Ak spozorujete niečo z nasledujúceho, keď užívate HSL:

- • niektorý zo stavov uvedených v časti ”Neužívajte Activelle”
- • zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltačka). To môže byť prejav ochorenia pečene
- • významne zvýšenie krvného tlaku (príznakom môže byť bolesť hlavy, únava, závrat)
- • migrenózna bolesť hlavy, ktorá sa objavila po prvý raz
- • ak otehotniete
- • ak spozorujete prejavy krvných zrazenín, ako:

– bolestivý opuch a začervenanie nôh

– náhla bolesť na hrudi

– problémy s dýchaním

- • Viac informácii pozri “Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)”.

Poznámka: Activelle nie je antikoncepcia. Ak prešlo menej ako 12 mesiacov od poslednej menštruácie, alebo máte menej ako 50 rokov, môže byť ešte stále potrebná

antikoncepcia na zabránenie otehotneniu. Požiadajte lekára o radu.

HSL a rakovina

Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)

Užívanie HSL so samotnými estrogénmi bude zvyšovať riziko nadmerného zhrubnutia sliznice maternice (hyperplázia endometria) a rakoviny sliznice maternice (rakovina endometria).

Progestagén v lieku Activelle, zabraňuje tomuto zvýšenému riziku.

Nepravidelné krvácanie

Počas prvých 3-6 mesiacov užívania lieku Activelle, môžete mať nepravidelné krvácanie alebo kvapky krvi (špinenie).

Avšak, ak nepravidelné krvácanie:

- • pretrváva viac ako prvých 6 mesiacov
- • začalo po viac ako prvých 6 mesiacoch, potom ako ste začali užívať Activelle
- • pokračuje potom, ako ste prestali užívať Activelle

čo najskôr navštívte lekára.

Rakovina prsníka

Dôkazy nasvedčujú tomu, že pri kombinovanej estrogén-progestagénovej liečbe a prípadne aj pri HSL so samotnými estrogénmi sa zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Toto zvýšené riziko závisí od toho, ako dlho užívate HSL. Zvýšené riziko je zrejmé v priebehu niekoľkých rokov. Avšak na normálnu úroveň sa vracia do niekoľkých rokov (najviac 5) po ukončení liečby.

Porovnanie

U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré neužívajú HSL, priemerne 9 až 17 z 1000 bude mať diagnostikovanú rakovinu prsníka počas 5-ročného obdobia.

U žien vo veku 50 až 79 rokov, ktoré užívajú estrogén-progestagénovú HSL počas 5 rokov, bude 13 až 23 prípadov z 1000 užívateliek (t. j. navyše 4 až 6 prípadov).

Pravidelne si kontrolujte prsníky. Navštívte lekára, ak spozorujete akékoľvek zmeny, ako:

- • jamky v koži
- • zmeny na bradavke
- • akékoľvek hrčky, ktoré môžete vidieť, alebo cítiť.

Okrem uvedeného,sa odporúča, aby ste sa zapojili do programu preventívneho mamografického vyšetrenia, keď vám ho ponúknu. Čo sa týka preventívneho mamografického vyšetrenia, je dôležité, aby ste upozornili zdravotnú sestru/zdravotníckeho pracovníka, ktorý vám robí toto röntgenové vyšetrenie, že užívate HSL, pretože tento liek môže zvyšovať hustotu tkaniva prsníkov, čo môže mať vplyv na výsledok mamografie. Tam, kde je zvýšená hustota tkaniva prsníkov, nemusia sa pri mamografickom vyšetrení objaviť všetky hrčky.

Ovariálny karcinóm (Rakovina vaječníkov)

Ovariálny karcinóm (rakovina vaječníkov) je zriedkavý – oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka (rakovina prsníka). Užívanie HSL obsahujúcej iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu sa spája s mierne zvýšeným rizikom ovariálneho karcinómu.

Riziko ovariálneho karcinómu sa mení s vekom. Napríklad u približne dvoch žien z 2 000 vo veku 50 - 54 rokov, ktoré neužívajú HSL, bude v priebehu piatich rokov diagnostikovaný ovariálny karcinóm. U žien, ktoré HSL užívali počas piatich rokov, pripadnú približne tri prípady na 2 000 žien (t. j. približne jeden prípad naviac).

Účinok HSL na srdce a krvný obeh

Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)

Riziko vzniku **krvných zrazenín v žilách** je asi 1,3- až 3-krát vyššie u žien užívajúcich HSL, ako u žien, ktoré neužívajú HSL, a to najmä v priebehu prvého roka užívania.

Krvné zrazeniny môžu byť vážne, a ak sa dostanú do pľúc, môže to spôsobiť bolesť na hrudi, dýchavičnosť, mdloby, alebo dokonca smrť.

Je väčšia pravdepodobnosť, že budete mať krvnú zrazeninu v žilách, ak ste staršia, a ak sa vás týka niečo z uvedeného. Povedzte lekárovi, ak sa niektorá zo situácii vzťahuje na vás:

- • nie ste schopná chodiť dlhú dobu kvôli vážnej operácii, úrazu alebo chorobe (pozri tiež časť 3, ”Ak potrebujete operáciu”)
- • máte veľkú nadváhu (BMI ˃30 kg/m^2)
- • mali ste niekedy problém s krvnou zrážanlivosťou, ktorý si vyžadoval dlhodobú liečbu liekom používaným na prevenciu krvných zrazenín
- • ak mal niekto z vašich príbuzných niekedy krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne
- • máte systémový lupus erythematosus (SLE)
- • máte rakovinu.

Prejavy krvnej zrazeniny pozri „Ukončite užívanie lieku Activelle a vyhľadajte ihneď lekára”.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívajú HSL, v priemere počas 5-ročného obdobia, sa môže očakávať u 4 až 7 z 1000, že budú mať krvnú zrazeninu v žile.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívali estrogén-progestagénovú HSL počas 5 rokov, bude počet prípadov 9 až 12 z 1000 užívateliek (t. j. 5 prípadov navyše).

Ochorenie srdca (srdcový infarkt)

Neexistuje žiadny dôkaz, že HSL pomôže zabrániť srdcovému infarktu. U žien starších ako 60 rokov užívajúcich estrogén-progestagénovú HSL, je mierne väčšia pravdepodobnosť ochorenia srdca ako u tých, ktoré neužívali žiadnu HSL.

Mozgová príhoda

Riziko vzniku mozgovej príhody je asi 1,5-krát vyššie u žien užívajúcich HSL ako u žien, ktoré neužívali HSL. Počet dodatočných prípadov mozgovej príhody kvôli užívaniu HSL, bude rásť s vekom.

Porovnanie

U žien vo veku 50 rokov, ktoré neužívali HSL, sa môže očakávať, že priemerne 8 z 1000 bude mať mozgovú príhodu počas 5-ročného obdobia.

U žien vo veku 50 rokov, ktoré užívajú HSL, bude počet prípadov 11 z 1000 užívateliek počas 5 rokov (t. j. 3 prípady navyše).

Iné stavy

HSL nezabraňuje strate pamäte. Existujú dôkazy vyššieho rizika straty pamäti u žien, ktoré začali užívať HSL po 65. roku života. Požiadajte lekára o radu.

Iné lieky a Activelle

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku Activelle. To môže viesť k nepravidelnému krvácaniu. To platí pre nasledujúce lieky:

- • Lieky na **epilepsiu** (ako fenobarbital, fenytoín a karbamazepín)
- • Lieky na **tuberkulózu** (ako rifampicín a rifabutín)
- • Lieky na **HIV infekcie** (ako nevirapín, efavirenz, ritonavir a nelfinavir)
- • Rastlinné produkty obsahujúce **ľubovník bodkovaný** *(Hypericum perforatum)*
- • lieky na žltačku typu C (ako telaprevir).

Iné lieky môžu zvyšovať účinok lieku Activelle:

- • Lieky obsahujúce **ketokonazol** (fungicíd).

Activelle môže mať vplyv na súbežnú liečbu **cyklosporínom**.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinných preparátov alebo iných prírodných produktov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Laboratórne testy

Ak potrebujete krvné testy, povedzte lekárovi alebo zamestnancom laboratória, že užívate Activelle, pretože tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých testov.

Activelle, jedlo a nápoje

Liek sa môže užívať s jedlom a nápojmi, alebo bez nich.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo: Activelle je určený len na užívanie pre ženy po menopauze. Ak otehotniete, ukončite ihneď užívanie lieku Activelle a obráťte sa na svojho lekára.

Dojčenie: Neužívajte Activelle, ak dojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známy účinok lieku Activelle na schopnosť viesť vozidlá, alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách v lieku Activelle:

Activelle obsahuje monohydrát laktózy. Ak trpíte neznášanlivosťou na niektoré cukry, prosím kontaktujte svojho lekára predtým ako začnete užívať Activelle.

3. **Ako užívať Activelle**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užite jednu tabletu raz denne, približne v rovnakom čase každý deň. Po užití všetkých 28 tabliet balenia, pokračujte bez prerušenia novým balením.

Pre ďalšie informácie o užívaní kalendárneho balenia, pozri „Návod na používanie" na konci tejto Písomnej informácie pre používateľky.

Liečbu liekom Activelle môžete začať v ľubovoľný vhodný deň. Ak prechádzate z iných liekov HSL, keď máte mesačné krvácanie, začnite liečbu hneď po skončení krvácania.

Lekár má predpisovať liek tak, aby liečba príznakov trvala len tak krátko, ako je nutné. Ak si myslíte, že táto dávka je príliš veľká, alebo príliš malá, povedzte to lekárovi.

Ak užijete viac lieku Activelle, ako máte

Ak ste užila viac lieku Activelle, ako ste mala, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi. Predávkovanie liekom Activelle môže spôsobiť pocit nevoľnosti alebo vracanie.

Ak zabudnete užiť Activelle

Ak ste zabudli užiť tabletu vo zvyčajnom čase, užite ju do najbližších 12 hodín. Ak prešlo viac ako 12 hodín, vynechajte zabudnutú dávku a začnite znovu, ako obyčajne v nasledujúci deň. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia, ak ešte máte maternicu.

Ak prestanete užívať Activelle

Ak by ste chceli z akýchkoľvek dôvodov liečbu liekom Activelle ukončiť, poraďte sa najprv so svojím lekárom. Lekár vám vysvetlí dôsledok ukončenia liečby a porozpráva sa s vami o iných možnostiach liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak potrebujete operáciu

Ak máte podstúpiť operáciu, povedzte chirurgovi, že užívate Activelle. Možno bude potrebné prerušiť užívanie lieku Activelle asi 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížilo riziko vzniku krvnej zrazeniny (pozri časť 2 “Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)”). Opýtajte sa lekára, kedy môžete znova začať užívať Activelle.

4. **Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce ochorenia sú hlásené častejšie u žien užívajúcich HSL, v porovnaní so ženami, ktoré neužívajú HSL.

- • rakovina prsníka
- • nadmerný rast alebo rakovina sliznice maternice (hyperplázia endometria alebo rakovina)
- • rakovina vaječníkov
- • krvné zrazeniny v žilách nôh alebo pľúcach (žilový tromboembólia)
- • ochorenie srdca
- • mozgová príhoda
- • pravdepodobná strata pamäte, ak sa s HSL začne po 65. roku veku

Pre viac informácií o týchto vedľajších účinkoch, pozri časť 2, “Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Activelle“.

Hypersenzitivita/alergia (menej časté vedľajšie účinky – môžu postihovať 1 až 10 osôb z 1000)

Hoci je to menej častá udalosť hypersenzitivita/alergia sa môže vyskytnúť. Prejavy hypersenzitivity/alergie môžu zahŕňať jeden, alebo viacero z nasledujúcich príznakov: žihľavka, svrbenie, opuch, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak, (bledosť a pocit chladnej pokožky, rýchly tlkot srdca), pocit závratu, potenie, čo môžu byť prejavy anafylaktickej reakcie/šok. Ak sa prejaví jeden z uvedených príznakov **prestaňte užívať Activelle a vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.**

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10)

- • Bolesť alebo citlivosť prsníkov
- • Vaginálne krvácanie.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 osôb zo 100)

- • Bolesť hlavy
- • Prírastok telesnej hmotnosti spôsobený zadržiavaním tekutín
- • Zápal pošvy
- • Migréna, nová alebo zhoršenie migrény
- • Vaginálna infekcia spôsobená plesňami
- • Depresia, nová alebo zhoršenie depresie
- • Pocit na vracanie
- • Zväčšenie alebo opuch prsníkov (edém prsníkov)
- • Bolesť chrbta
- • Fibroidy maternice (nezhubné nádory), zhoršenie, objavenie sa, alebo znovuobjavenie sa
- • Opuch rúk a nôh (periférny edém)
- • Prírastok telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 osôb z 1000)

- • Plynatosť, bolesť brucha, nafúknutie alebo diskomfort (nevoľnosť) alebo nadúvanie
- • Akné
- • Vypadávanie vlasov (alopécia)
- • Abnormálny (mužský) rast ochlpenia
- • Svrbenie alebo žihľavka (urtikária)
- • Zápal žily (povrchová tromboflebitída)
- • Kŕče v nohách
- • Neúčinnosť lieku
- • Alergická reakcia
- • Nervozita.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 osôb z 10000)

- • Krvné zrazeniny v krvných cievach nôh alebo pľúc (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 osobu z 10000)

- • Rakovina sliznice maternice (rakovina endometria)
- • Nadmerné zhrubnutie sliznice maternice (hyperplázia endometria)
- • Zvýšenie krvného tlaku alebo zhoršenie vysokého krvného tlaku

- • Ochorenie žlčníka, objavenie sa/znovuobjavenie sa alebo zhoršenie žlčových kameňov
- • Nadmerné vylučovanie kožného mazu, kožné vyrážky
- • Akútny alebo opakovaný vznik opuchu (angioneurotický edém)
- • Nespavosť, závraty, úzkosť
- • Zmeny pohlavnej túžby
- • Poruchy zraku
- • Zníženie telesnej hmotnosti
- • Vracanie
- • Pálenie záhy
- • Vaginálne alebo genitálne svrbenie
- • Srdcový infarkt a mozgová príhoda.

Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej HSL

- • ochorenie žlčníka
- • rôzne kožné poruchy

- sfarbenie kože, najmä tváre alebo krku, známe ako ”tehotenské škvrny” (chloazma)
- bolestivé začervenané kožné uzlíky (erythema nosodum)
- vyrážka so začervenaním v tvare terča, alebo pľuzgiere (multiformný erytém)
- červené alebo purpurové sfarbenie kože a/alebo sliznice (cievna purpura)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. **Ako uchovávať Activelle**

Uchovávajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku a krabičke po “EXP”. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

Neuchovávajte v chladničke.

Uchovávajte v krabičke na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. **Obsah balenia a ďalšie informácie**

Čo Activelle obsahuje

– Liečivá sú estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu) a noretisterónacetát 0,5 mg.

– Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, kopovidón, mastenec a magnéziumstearát.

– Filmová vrstva obsahuje: hypromelózu, triacetín a mastenec.

Ako vyzerá Activelle a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú biele, okrúhle s priemerom 6 mm. Na jednej strane tablety je vyryté NOVO 288 a na druhej strane logo spoločnosti Novo Nordisk (býk Apis).

Veľkosť balenia:

- • 1 x 28 filmom obalených tabliet v kalendárnom balení
- • 3 x 28 filmom obalených tabliet v kalendárnom balení

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

2880 Bagsvaerd

Dánsko

Tento liek je registrovaný v členských štátoch EEA pod nasledujúcimi názvami:

Členské štáty EEA: Activelle – okrem Veľkej Británie: Kliovance.

Táto písomná informácia pre používateľky bola naposledy aktualizovaná v marci 2016**.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Slovensko/ŠÚKL: www.sukl.sk.

Návod na používanie

Ako používať kalendárne balenie

1. **Nastavenie dňa**

Otočte vnútorný disk na deň týždňa oproti malému plastovému držiaku tabliet.

2. **Ako vybrať prvú tabletu**

Rozlomte plastový držiak a vyklopte prvú tabletu.

3. **Otočte ciferníkom každý deň**

Nasledujúci deň, jednoduchým pohybom otočte priehľadný ciferník v smere hodinových ručičiek o 1 miesto tak, ako ukazuje šípka. Vyklopte ďalšiu tabletu. Nezabudnite užiť len 1 tabletu denne.

Priehľadný ciferník môže byť pootočený len po vyklopení tablety.